

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-313433

⑬ Int. Cl.⁴

A 61 K 31/725

識別記号

ADY

庁内整理番号

7431-4C

⑭ 公開 平成1年(1989)12月18日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 抗HIV剤

⑯ 特 願 昭63-145440

⑰ 出 願 昭63(1988)6月13日

⑱ 発 明 者 星 野 洪 郎 群馬県前橋市平和町1-14-5

⑲ 発 明 者 鈴 木 康 夫 静岡県静岡市瀬名200-16

⑳ 出 願 人 株式会社日本抗体研究 群馬県高崎市栄町17番5号
所

㉑ 代 理 人 弁理士 有賀 三幸 外2名

明 細 書

1. 発明の名称

抗 HIV 剤

2. 特許請求の範囲

1. フコイダンを含む有効成分として含有すること
を特徴とする抗 HIV 剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、ヒト免疫不全症ウイルス(以下「HIV」と略称する)に関し、更に詳細には、特定の糖脂質を有効成分とする新しい抗 HIV 剤に関する。

〔従来の技術及びその課題〕

後天性免疫不全症候群〔Acquired Immune Deficiency Syndrom : AIDS〕は、HIV

[Human Immunodeficiency Virus : Nature,

3 2 1 1 0 (1986)] の感染によつて引

き起される重篤な免疫不全症であり、その死亡率が非常に高いことから、かかる HIV 感染及び AIDS に対する対策は大きな社会的課題とさえなっている。

現在臨床的に効果があると認められている抗 HIV 剤としては、逆転写酵素の阻害作用を有するアジトチミジン (AZT) が知られているが、その臨床的効果は、尚不十分であり、更にこれによる副作用、例えば骨髄(造血組織)の障害や頭痛、けいれん等の神経症状等の副作用が強いという問題を抱えている。殊に HIV は、その遺伝子がプロウイルスとなつて感染した細胞の染色体に潜り込み遺伝病の

ような状態になつていることから必然的に薬剤の長期投与が要求されており、AZTの有するかかる副作用は、これを抗HIV剤として用いる場合の大きな障害となつている。

また、HIV感染者が、AIDSを発症するまでには、通常極めて長い臨床的潜伏期がありその為、感染予防対策をたてることが非常に困難とされている。

かかる現状からHIV感染及びAIDSに対して奏効する新しい医薬製剤の開発が所界で待ち望まれている。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者は、HIVに対して作用を有する化合物について鋭意研究をおこなつた結果、フコイダンが抗HIV剤として有効であることを

見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、フコイダンを有効成分として含有する抗HIV剤を提供するものである。

本発明の有効成分であるフコイダン (Fucoidan 又は Fucoidin) は、褐藻類の一種であるフツカベシクロサス (Fucus Vesiculosus) から抽出され、分子内に硫酸を含有するフコースを多く含むポリサッカライドであり、現在、レーフコースの原料として主に用いられているものである。

フコイダンはすでに市販されている安全性の高い化合物であり (例えばシグマカタログ番号 F 5631)、本発明においてはこの市販品を用いることができる。

- 3 -

本発明の抗HIV剤は、上記フコイダンを必須成分とし、通常その薬理有効量と共に適当な医薬製剤担体を配合することにより調製される。

製剤担体としては、使用形態に応じた製剤を調製するのに通常慣用される充填剤、増量剤、保湿剤、崩壊剤、表面活性剤等の賦形剤ないし希釈剤等のいずれもが使用できる。製剤組成物の形態はこれが上記有効成分を効果的に含有する状態であれば特に限定はなく、例えば、錠剤、粉剤、顆粒剤、丸剤等の固剤や通常液剤、懸濁剤、乳剤等の液剤であることができる。またこれを使用前に適当な担体の添加によつて液状となし得る乾燥品とすることもできる。上記製剤組成物には、必要に

- 4 -

応じて通常の各種添加剤、例えば溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤、保存剤、着色剤等を添加することもでき、更に他の医薬品を組み合わせ配合することもできる。

本発明の抗HIV剤は、該製剤組成物の形態に応じた適当な投与経路で投与される。投与方法も特に限定はなく、内用、外用及び注射によることができる。注射剤は、例えば静脈内、筋肉内、皮下、皮内、腹腔内等に投与し得、外用剤には、坐剤等も包含される。

本発明抗HIV剤の投与量は、その製剤形態、投与方法、使用目的及びこれを適用される患者の年齢、体重、病状等に応じて適宜設定され、一定ではないが一般には製剤中に含有される有効成分の量が一成人当たり、経口投与の

場合 0.1 μ g ~ 10 μ g 程度、非経口投与の場合 0.1 μ g ~ 1 μ g 程度とすることが好ましく、製剤中の有効成分量は、この投与量に従つて適宜設定される。なお、投与は必要に応じて 1 日数回に分けて行うことも可能である。

〔発明の効果〕

本発明の抗 HIV 剤は、HIV 感染の予防及び AIDS 並びにその関連症候群 ARC の発症予防並びに治療に有効であり、またその有効成分であるフコイダンの細胞毒性が低いことから、長期の投与にも好適に使用し得るものである。従つて、本発明の抗 HIV 剤は健康人のかかる HIV 感染の予防、無症候感染者（キャリア）の発症予防ならびに治療及び発症した AIDS ならびに ARC 患者の治療に極めて有用である。

- 7 -

ノール = 2 : 1, v/v) 中に容積比が順次 2 : 1 : 1 : 1 となるように混合した。有機溶媒を留去後、緩衝液（リン酸緩衝生理食塩液；PBS）を加え、ミキサー（Vortex mixer）で攪拌して、1 ml 中にフコイダンを 1 mg 含有する分散液剤を調製した。

実施例 2 薬理試験：

(1) 抗 HIV 活性

抗 HIV 活性を下記の方法により試験した。即ち、 5×10^5 pfu/ml の HIV 50 μ g と種々濃度のフコイダン懸濁液（PBS）200 μ g とを混合して、37℃ 下に 30 分間インキュベートした。このウイルス混合液 250 μ g を、 2×10^5 Cells/ml 培地（RPMI-1640 + 10% FCS）に調製した MT-4 細胞

〔実施例〕

以下、本発明抗 HIV 剤及びその効果をより一層明らかにするため、実施例を挙げて更に本発明を説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお以下実施例におけるフコイダンは、シグマ社のもの（カタログ番号 F5631）を用いた。

実施例 1

レシチン-コレステロール-フコイダンからなるリポソーム分散液（フコイダン懸濁液）を調製した〔保田立二，等，免疫実験操作法 IX，p 2989-2994（1980）〕。即ち、5 mM 卵黄レシチン、10 mM コレステロール、1 mM ホスファチジン酸及び 1 ~ 100 mg/ml フコイダンを有機溶媒（クロロホルム：メタ

- 8 -

〔Miyoshi, I. 等, Gann Monogr., 28, p 219-228（1982）〕の 0.25 ml に加えて 4 日間培養後、ウイルスの感染状況を間接蛍光抗体法〔Harada S. 等, Science, 229, p 563-566（1985）；Takeuchi, Y. 等 Jpn. J. Cancer Res. (Gann), 78, p 11-15（1987）〕により調べた。ウイルス感染細胞（HIV 抗原陽性細胞）の百分率 (%) を算出した結果を下記第 1 表に示す。

第 1 表

フコイダン濃度 (μ g/ml)	100	10	1	0 (対照)
感染細胞の百分率 (%)	0.1	0.1	85	85

- 9 -

- 275 -

- 10 -

上記結果より、本発明抗 HIV 剤は、有効に HIV ウイルス感染を防止することがわかる。

(2) 細胞毒性

フコイダンの細胞毒性を上記(1)に準じて試験した。即ち、 1×10^5 細胞/ml に調整した MT-4 細胞を種々濃度のフコイダンの存在下に、4 日間培養後その細胞数をカウントし、細胞毒性を評価した。結果を下記第 2 表に示す。

第 2 表

フコイタン濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1000	100	10	1	0 (対照)
細胞数 (万/ml)	72	108	99	132	70

上記結果より、フコイタンには著大な細胞毒性がないことが明らかである。

以 上

出願人 株式会社日本抗体研究所

代理人 弁理士 有 賀 三 幸

弁理士 高 野 登志雄

弁理士 小 野 信 夫